

Nancy 1970

J.C. Molimard

THESE

présentée à la

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir le grade

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Charles MOLIMARD

Ingénieur E.N.S.I.C.

SUJET : FLUORATIONS PAR DES FLUORURES DU PLOMB IV

Soutenue le 26 septembre 1970, devant la Commission d'examen.

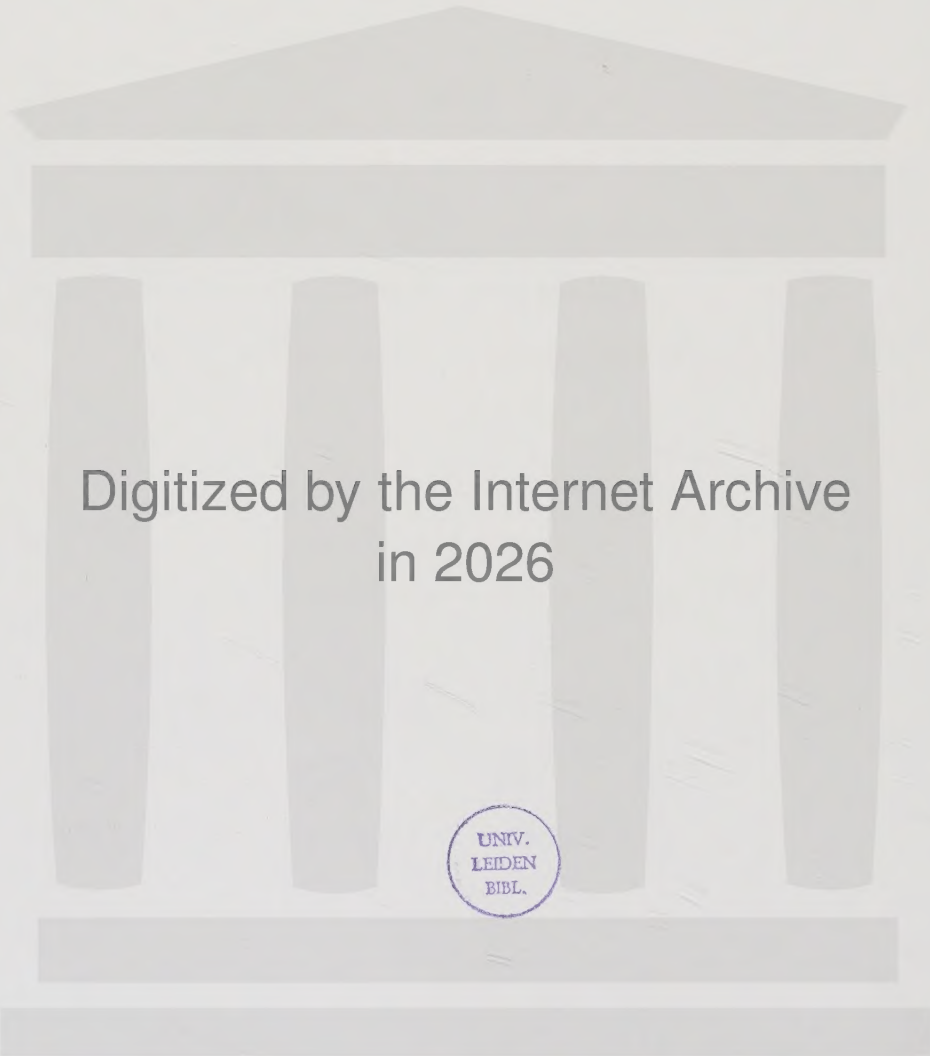
Membres du Jury

Président: M. J.J. DELPUECH

Examineurs: MM. B. CASTRO

J.C. JACQUESY

J. LEVISALLES.



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41551914_0003

N° 326. — Stéréochimie.

XLI. — Stéroïdes fluorés.

X (*). — Action de dérivés fluorés du plomb (IV) sur le cholestérol,

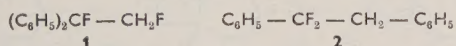
par Jacques LEVISALLES (**) et Jean MOLIMARD (***).

(Laboratoire de chimie organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy (****),
et 1, rue Victor-Cousin, 75-Paris, 5^e.)

(Manuscrit reçu le 25.11.70.)

A côté du difluorure **4a** déjà connu, la réaction du cholestérol **3a** sur $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans HF anhydre donne le difluorure **15a**, les monofluorures insaturés **26a** et **29a** et le trifluorure **33**. On montre que $\text{PbF}_2(\text{OAc})_2$ est probablement responsable de la formation de **26a** et de **29a** à partir du cholestérol **3a**, que PbF_4 est à peu près totalement inactif, et que la formation de **4a** et **15a** à partir du cholestérol **3a**, et celle de **33** à partir de **26a** sont dues à l'intervention d'un fluorure du Plomb (IV) dans lequel le rapport atomique F/Pb est probablement supérieur à 4.

« Le fluor réagit avec beaucoup d'énergie sur le gaz éthylène ». Cette observation de MOISSAN (2) a par la suite été souvent confirmée, et entraîne la nécessité de travailler à basse température et à faible pression partielle de fluor, si l'on désire obtenir le produit de simple addition sur une oléfine (3, 4). Aussi a-t-on préconisé l'emploi de dérivés fluorés, correspondant à des degrés d'oxydation élevés de divers métaux et métalloïdes (5-8), pour effectuer cette addition. Les dérivés du plomb (IV) ont été employés à plusieurs reprises (8, 9) depuis le travail initial de DIMROTH et BOCKEMULLER (10) qui se basaient sur la formation, supposée par RUFF (11), de PbF_4 lors de la réaction de HF sur le tétracétate de plomb. BORNSTEIN *et al.* (6) devaient pourtant montrer par la suite que le produit « d'addition simple » **1** sur le diphenyl-1,1 éthylène ne se formait pas, mais que le produit isolé était le composé **2** résultant d'une transposition :

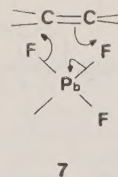


En revanche, si l'on utilise le cholestérol **3a** (12) ou la prégnénolone **3b** (13), le réactif de RUFF conduit bien aux produits d'addition simple **4a** et **4b**, bien que d'autres produits soient observés « which appear to be formed as the result of a molecular rearrangement » (13). Le présent travail a été entrepris afin de déterminer les

conditions optimales de la réaction d'addition. Après le début de ce travail (1966) a été publié un important travail de BORNSTEIN et SKARLOS (14) sur $\text{PbF}_2(\text{OCOCH}_3)_2$, qui sera mentionné dans la suite de ce mémoire.

Stéréochimie de l'alcool **4a**.

L'alcool **4a**, déjà décrit par BARNES et DJERASSI (12), peut être isolé parmi les produits les plus polaires de la réaction du cholestérol **3a** avec le réactif de RUFF. La stéréochimie du fluor en C-6 avait été démontrée (12) par la transformation **4a** → **5a** → **6a**, qui était déjà connue (15). La séquence analogue **4b** → **5b** → **6b**, également connue (15), avait été utilisée par BOWERS *et al.* (13), pour prouver la configuration **5α** du fluor dans **4b**, en faisant l'hypothèse d'un mécanisme cyclique d'addition *cis* (cf. 7). La configuration **5α** du fluor dans **4a** avait été attribuée par analogie (12).

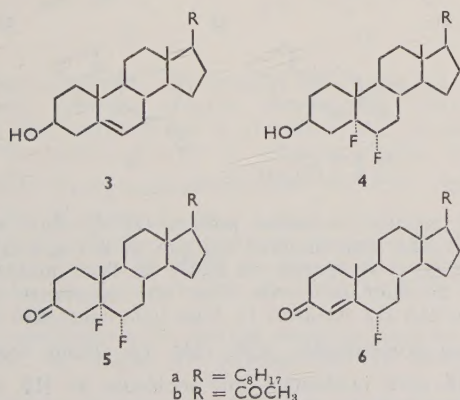


7

La réalité de la configuration **5α** du fluor dans **4a** est facile à prouver expérimentalement, selon deux méthodes qui ont été utilisées antérieurement dans cette série de mémoires :

a) La spectroscopie IR permet de mettre en évidence les groupes OH libres et les groupes OH liés intramoléculairement (16, 17). La réduction de la cétone **5a** donne, à côté de **4a**, l'épimère **8**. Les fréquences d'élongation OH de **4a** et de **8** sont comparées dans le tableau I à celles des analogues monofluorés **9**, **10**, **11** et **12**. Les différences de fréquence sont analogues à celles de **9** et de **10** et non à celles de **11** et de **12**, ce qui aurait été le cas si les structures de **4a** et de **8** avaient été en réalité **13** et **14**. La configuration du fluor tertiaire est donc bien **5α**.

b) La spectrométrie de RMN permet également de confirmer cette configuration (cf. tableau I) en tenant compte de ce que la constante de couplage proton-fluor décroît linéairement si l'électronégativité des substituants croît (18, 19). La courbe donnée par MARTIN (19) indique que la différence des constantes de couplage F-**5α**; H-**4β** et F-**5α**; H-**6β** doit être de l'ordre de 16 Hz, ce qui est en bon accord avec la différence expérimentale de 20 Hz



(*) Stéréochimie XL. Stéroïdes fluorés IX : référence (1).

(**) Adresse actuelle : 1, rue Victor-Cousin, Paris, 5^e.

(***). Ce mémoire fait partie de la thèse d'État de J. MOLIMARD, Nancy, 1970 (n° CNRS AO 4732, n° 70-378, Nancy).

(****) Équipe de Recherche associée au CNRS.

TABLEAU I. — Propriétés spectroscopiques des alcools (**).

Formule	IR $\bar{\nu}_{OH}$ cm^{-1} $\Delta\bar{\nu}(\beta-\alpha)$	RMN	
		de ^{19}F	de 1H
4a 8	3 643 } + 12 3 631 }	{ d de d de d à 179 (J = 40, 20 et 15) (*) { d de d à 193 (J = 46 et 15)	1 H à 3,96 (Γ = 22) 1 H à 4,00 (Γ = 8)
9 (17) 10 (17)	3 623 } + 13 3 610 }	t à 162,9 (J = 46 et 46) (*)	1 H à 3,95 (Γ = 30) 1 H à 3,75 (Γ = 11)
11 (20) 12 (20)	3 601 } — 35 3 636 }	t de q à 144,9 (J = 45,1; 45,1; 11,8; 11,8 et 11,8) (*)	1 H à 3,85 (Γ = 8) 1 H à 3,85 (Γ = 21)
15a	3 640	{ d à 130 (J = 245) { d à 156 (J = 245)	1 H à 3,90 (Γ = 24)
26a	3 630	d de d de d à 163 (J = 42, 38 et 20)	{ 1 H à 3,91 (Γ = 23) { 1 H à 5,05 (Γ = 8)
29a	3 640	t à 163 (J = 44 et 44)	1 H à 3,96 (Γ = 22,5)
33	3 646 + 13	{ t à 160 (J = 43 et 43) { d de t à 119,8 (J = 247, 31 et 31)	1 H à 4,00 (Γ = 21)
36	3 633	{ d à 90,8 (J = 247)	1 H à 3,95 (Γ = 10)

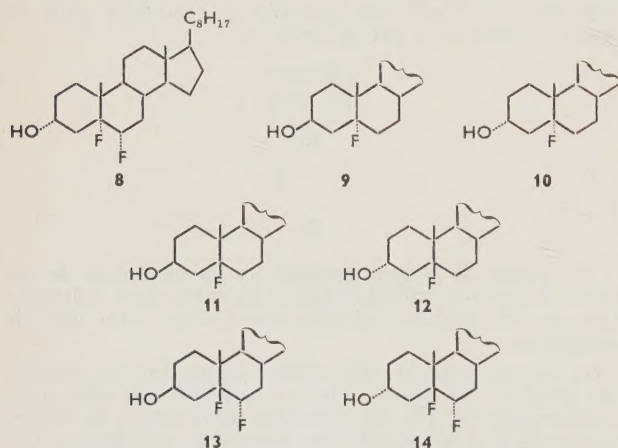
(*) Spectres de l'acétate correspondant.

(**) Spectre IR dans CCl_4 . Spectres de RMN dans $CDCl_3$, déplacement chimique en millièmes, référence TMS ou $CFCl_3$; d: doublet, t: triplet, q: quadruplet; Γ : largeur à mi-hauteur en Hz; J en Hz.

environ. Un atome de fluor 5 β ne pourrait donner avec le proton 6 β une constante de couplage de 20 Hz (*).

On notera enfin (tableau I) le parallélisme des signaux dans la RMN du proton pour les couples **4a-8** et **9-10** et l'inversion de parallélisme pour le couple **11-12**.

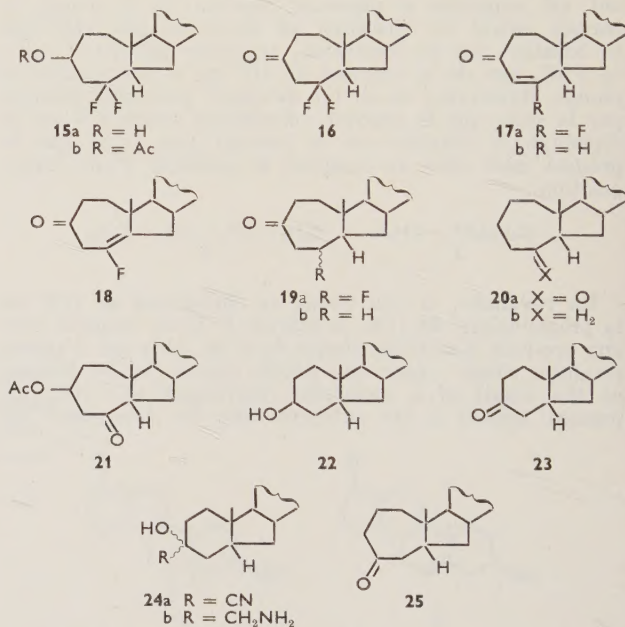
Ces données spectroscopiques établissent donc définitivement l'exactitude de la structure **4a** proposée par BARNES et DJERASSI (12).



Structures des autres produits de la réaction.

Dans les conditions « standard » définies dans la partie expérimentale, on obtient par chromatographie, à côté du produit d'addition **4a** (28 %), quatre autres produits (rendement global 55 %), dont les structures découlent des expériences décrites ci-après.

(*) La valeur absolue attendue est de 4,2 Hz = |11,8-16| d'après la valeur $J_{F-H-6\beta} = 11,8$ Hz (20) indiquée dans le tableau I pour l'acétate de **11**.



1. Le produit le moins polaire (31 %) doit avoir la structure **15a**. Son analyse indique qu'il s'agit d'un isomère de **4a** et le spectre de RMN du fluor montre deux atomes de fluor différents avec une constante de couplage de 245 Hz (tableau I). Une telle constante est l'indice d'un groupement $>CF_2$ (21). La cétone correspondante **16** perd facilement une molécule de HF (acétate de sodium dans le méthanol (13) pour donner la fluorocétone éthylénique **17a**. Le proton éthylénique présente avec le fluor (fixé sur la double liaison selon la RMN du fluor; cf. partie expérimentale), une constante de couplage de 25 Hz, compatible avec une position *cis* de ces deux atomes (22). La cétone **17a** s'isomérise très

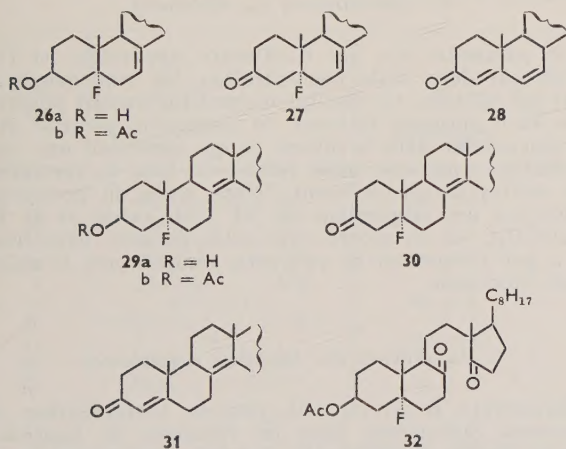
facilement en cétone non conjuguée **18** (cf. 23); elle peut être par ailleurs réduite par le lithium dans l'ammoniac liquide en cétone saturée **19b**, l'énolate de la cétone **19a** et la cétone **17b** étant manifestement des intermédiaires probables. La cétone **19b** présente une bande de vibration CO à $1\,706\text{ cm}^{-1}$ comme on peut l'attendre d'une cycloheptanone.

Tous ces résultats sont en accord avec la structure proposée **15a**, qui a été prouvée de la façon suivante: la cétone **20a**, décrite par NUSSIM et MAZUR (24) et la cétone **19b**, peuvent être l'une et l'autre réduites en hydrocarbure **20b**, ce qui prouve l'identité des squelettes carbonés. Par ailleurs, la cétone **21** a été préparée en suivant la méthode préconisée par NUSSIM et MAZUR (24) pour la cétone **20a**. Cette cétone **21**, traitée par SF_4 (25), donne le difluorure **15b**, dont l'hydrolyse fournit **15a**.

L'incertitude au sujet de la jonction de cycle (due à la possibilité d'énolisation) a pu être levée de la façon suivante: l'hydrogénation catalytique de la fluoronone **17a** donne une cétone saturée (**19a**), qui est traitée d'abord par l'acétate de sodium dans le méthanol. Ce traitement, qui doit fournir **17b** ne devrait pas provoquer l'énolisation de cette énone (cf. 20). L'énone **17b**, hydrogénée immédiatement donne encore la cétone **19b**, qui doit donc bien avoir la jonction *cis* des cycles A et B.

La même cétone **19b** peut être obtenue à partir de l'alcool **22** (26), qui est oxydé (27) en cétone **23** (28). La cétone **23**, par l'intermédiaire des cyanhydrines **24a** et des amino alcools **24b** est transformée en un mélange de cétones **25** et **19b**, l'une et l'autre réductibles en hydrocarbure **22b** (*).

L'ensemble des résultats mentionnés ci-dessus est en accord avec la structure proposée **15a**.



2. Deux produits, difficilement séparables par chromatographie, ont une polarité intermédiaire entre **4a** et **15a**. À l'un est attribuée la structure **26a**. Le spectre de RMN du proton montre en effet un proton équatorial —CHOH— et un proton éthylénique >C=CH— (tableau I).

Le spectre de RMN du fluor (tableau I) indique un fluor 5α (**), et la position de la double liaison en C-7; C-8 se déduit du spectre de RMN du proton en employant les constantes de ZURCHER (29) et de JACQUESY et LEVISALLES (17).

Cette structure a été vérifiée chimiquement de la façon suivante: la cétone **27** correspondant à l'alcool **26a**,

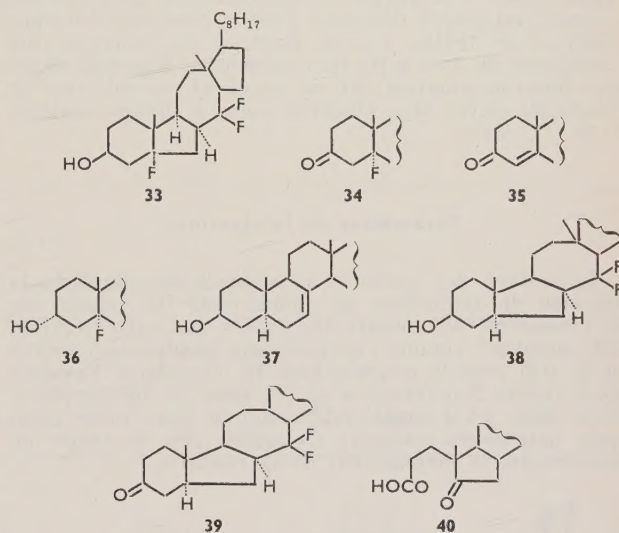
(*) Les auteurs tiennent ici à exprimer à M. Michel EPHRIKINE leurs remerciements pour son aide dans la transformation $22 \rightarrow 19b + 25$.

(**) Les constantes de couplage $^3J_{\text{HF}}$ (antipériplanaire) sont différentes, car la présence de la double liaison C-7; C-8 introduit de légères distorsions des angles dièdres.

traitée par la potasse dans le diéthyléneglycol, donne la diénone **28** déjà connue (30).

Au produit qui accompagne **26a** est attribuée la structure **29a**. Bien que la RMN du proton indique la présence d'un proton équatorial >CHOH , mais l'absence de proton éthylénique (tableau I), le test au tétranitrométhane est positif, ce qui est l'indice d'une double liaison tétra-substituée. Le spectre de RMN du fluor montre la présence d'un fluor 5α (tableau I). En employant les constantes de ZURCHER (29) et de JACQUESY et LEVISALLES (17), on peut attribuer par la RMN du proton, la position C-8; C-14 à la double liaison.

Ces résultats sont confirmés chimiquement de la façon suivante: la cétone **30** qui correspond à **29a** perd facilement HF (13) pour donner la cétone conjuguée **31**. Par ailleurs, l'acétate **29b**, oxydé par RuO_4 (31) donne le composé **32**, caractérisé par les fréquences IR suivantes: $1\,735\text{ (CH}_3\text{COO—)}$, $1\,715\text{ (cyclohexanone)}$ et $1\,745\text{ cm}^{-1}$ (cyclopentanone), en excellent accord avec la structure proposée, bien que non analysé.



3. Au produit plus polaire que l'alcool **4a** est attribuée la structure **33**. L'analyse élémentaire indique la présence de 3 atomes de fluor dont deux sont géminés et le troisième a vraisemblablement la configuration 5α d'après le spectre de RMN du fluor (tableau I).

La résonance magnétique nucléaire du proton indique un proton équatorial CH—OH et un groupe méthyle dédoublé à $0,72$ millionièmes ($J = 5,5\text{ Hz}$).

L'oxydation de l'alcool **33** en cétone **34**, permet d'éliminer facilement HF (acétate de sodium dans le méthanol; cf 13) pour donner l'énone **35**: cette réaction confirme l'existence en C-5 d'un des atomes de fluor. La configuration 5α découle de la réduction de la cétone **34** en mélange des alcools **33** et **36**, dont les spectres IR (tableau I) montrent clairement la liaison hydrogène dans **36** et son absence dans **33** (*vide supra*).

La présence d'un groupe CF_2 , qui doit être au voisinage du groupée méthyle C-18 (qui est dédoublé) implique qu'un réarrangement a dû se produire (comme dans le cas de **15a**). Par ailleurs, l'un et l'autre des alcools **26a** et **29a** donnent l'alcool **33**, si on les traite dans les conditions mêmes de la réaction où ces alcools se forment.

On a pu alors vérifier que l'alcool non fluoré **37** (32) mis dans les mêmes conditions de réaction, donne un difluorure **38** renfermant deux atomes de fluor géminés. La cétone correspondante **39** est en tout point identique au produit de réduction de l'énone **35** par le lithium dans l'ammoniac liquide. La formation de **33** est donc liée à la présence d'une double liaison en C-7; C-8 (les

alcools **26a** et **29a** sont probablement en équilibre dans le milieu réactionnel acide).

La nature du réarrangement menant de **26a** à **33** découle naturellement de l'analogie avec la réaction **3a** → **15a**, mais aussi du traitement de l'énone **35** par RuO_4 (31) qui donne un céto-acide **44** présentant des bandes IR à 1 710 et 1 760 (COOH) et 1 745 cm^{-1} (cyclopentanone) ce qui confirme la nature pentagonale du cycle B (et donc heptagonale du cycle C) (*).

L'étude des modèles de Dreiding montre qu'une jonction *trans* des cycles B et C aurait pour effet de rendre les signaux des deux atomes de fluor équivalents (au moins en ce qui concerne les couplages) : en tenant compte des seules conformations où un atome de fluor est placé de façon à dédoubler le groupe méthyle C-18, chaque atome de fluor doit être antipériplanaire par rapport à un proton et synclinal par rapport à un autre (il s'agit des protons en C-7 et C-14). Cette configuration et ces conformations ne rendent pas compte du spectre observé, alors que la jonction *cis* le peut : le fluor 8β dans ce cas fait avec les protons des angles dièdres de 140 et 160°, ce qui conduit, selon WILLIAMSON *et al.* (33) à des constantes de 28 et 38 Hz, ce qui n'est pas en désaccord avec la constante moyenne observée de 31 Hz. Pour le fluor 8α , on trouverait des constantes de 2 et 1 Hz respectivement. Une telle configuration-conformation est en excellent accord avec la constante élevée $^5\text{J}_{\text{HF}}$ observée pour le groupe méthyle C-18 (**) (34).

Paramètres de la réaction.

La nature des produits caractérisés au cours de la réaction du tétracétate de plomb dans HF liquide sur le cholestérol **3a**, montre clairement que cette réaction est complexe, comme l'avaient déjà mentionné BOWERS *et al.* (13) pour la prégnénone **3b**, et comme l'avaient déjà montré BORNSTEIN *et al.* (6) pour le diphenyléthylène. Aussi a-t-il semblé intéressant de faire varier quelques paramètres aisément accessibles afin de tenter de comprendre le déroulement de la réaction.

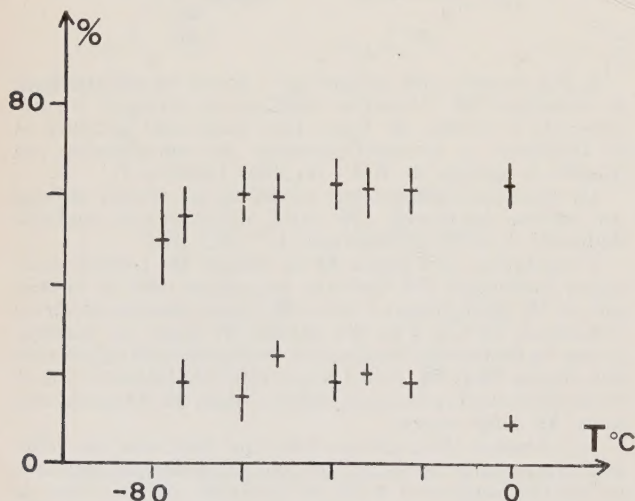


Fig. 1. — Sélectivités (en %) en produits **4a** + **15a** (croix supérieures), et en produits **26a** + **29a** + **33** (croix inférieures) en fonction de la température de réaction. La branche verticale de chaque croix indique l'erreur sur la sélectivité; la branche horizontale l'erreur sur la température.

(*) La cétone **34** présente en IR une bande à 1 727 cm^{-1} ce qui exige que le cycle A soit hexagonal.

(**) On a admis dans la discussion que la configuration α de l'hydrogène en C-9 restait inchangée.

1. Température.

Le tableau II indique (essais 1 à 8) que dans les conditions utilisées, la réaction du cholestérol n'est complète qu'au-dessus de -52°C . On remarquera sur la figure 1, qu'entre -70°C et -22°C , les sélectivités en produits **4a** + **15a** d'une part, et en produits **26a** + **29a** + **33** d'autre part, restent constantes; toutefois, lorsque la température croît, le rapport **15a/4a** a tendance à croître et le rapport **33/26a** + **29a** décroît jusqu'à -39°C ; au-dessus de -39°C , il est à peu près constant. Par ailleurs, on n'observe pas les produits d'addition de HF **9** et **11**.

Dans la suite des essais, on a donc adopté la température de -52°C , qui donne une transformation totale du cholestérol en 90 mn.

2. Temps.

On a vérifié par CCM, que à -52°C la réaction reste incomplète pour un temps inférieur à 80 mn. Cela justifie le temps de 90 mn qui a été choisi pour les autres essais.

3. Proportions de tétracétate de plomb.

Les essais 4, 9, 10 et 11 du tableau II montrent qu'au-dessus d'un rapport cholestérol/tétracétate égal à 0,3, la réaction n'est pas complète à -52°C , ce qui justifie l'emploi du rapport de 0,3 dans les autres essais.

4. Concentration du cholestérol.

Ce paramètre n'a pas d'influence apparente : si l'on divise par deux cette concentration, les rendements ne sont pas affectés. Ce résultat un peu surprenant pourrait être dû à plusieurs facteurs : le cholestérol pourrait être un peu soluble dans le milieu, ce qui assurerait une concentration constante mais faible, ou bien la formation des entités fluorantes serait l'étape lente du processus; l'influence des proportions de HF (*vide infra*) et de Pb (OCOCH_3)₄ est en accord avec cette dernière hypothèse. On a par ailleurs vérifié qu'à cette température, le milieu était homogène.

5. Inhibiteurs des réactions radicalaires.

BORNSTEIN *et al.* (6) ont proposé l'intervention de processus radicalaires dans les réactions de fluoration par les dérivés de plomb IV. On peut donc espérer interdire ces processus en employant des inhibiteurs. La comparaison des essais 12, 13 et 14 avec l'essai 4 montre que l'hydroquinone (essai 13) paraît effectivement ralentir la réaction. Toutefois, on constate que tout le plomb IV a été consommé. Si l'on admet que le plomb IV a oxydé toute l'hydroquinone, un calcul rapide montre que la proportion de cholestérol qui n'a pas réagi correspond précisément au plomb consommé par l'hydroquinone. Il semble donc bien que les inhibiteurs de réactions radicalaires soient sans effet sur la réaction.

6. Nature du réactif.

RUFF (11), puis DIMROTH et BOCKEMULLER (10) avaient admis que le mélange $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_4$ -HF fonctionnait comme source de PbF_4 . BORNSTEIN, après avoir d'abord admis cette hypothèse (6), a montré par la suite que le réactif réel et isolable est en fait $\text{PbF}_2(\text{OCOCH}_3)_2$, au moins pour le diphenyl-1,1 éthylène (14). Pour cette

TABLEAU II

Rendements en produits selon les conditions de réactions (**).

Essai N°	T °C	Mole 3a par mole Pb(OAc) ₄	Mole HF par mole Pb(OAc) ₄	Rendements en %					Réactif supplémentaire
				En 3a récupéré	4a	15a	26a + 29a	33	
1	— 78	0,3	12	90 ± 2	5 ± 1	0	0	0	Aucun
2	— 73	—	—	45 ± 3	20 ± 2	10 ± 2	0	10 ± 2	—
3	— 60	—	—	10 ± 1	26 ± 2	27 ± 3	traces	13 ± 2	—
4	— 52	—	—	0	28 ± 2	31 ± 3	6 ± 1	18 ± 2	—
5	— 39	—	—	0	30 ± 2	32 ± 3	9 ± 2	9 ± 2	—
6	— 32	—	—	0	30 ± 2	31 ± 3	11 ± 2	9 ± 2	—
7	— 22	—	—	0	28 ± 2	33 ± 3	7 ± 1	11 ± 2	—
8	0	—	—	0	27 ± 2	35 ± 3	5 ± 1	4 ± 1	—
9	— 52	1	—	90 ± 3	5 ± 1	0	(*)	0	—
10	—	0,5	—	40 ± 4	20 ± 2	15 ± 2	(*)	5 ± 1	—
11	—	0,33	—	5 ± 1	26 ± 2	30 ± 3	(*)	16 ± 2	—
12	—	0,3	—	0	27 ± 2	33 ± 3	5 ± 1	20 ± 2	O ₂
13	—	—	—	30 ± 3	25 ± 2	23 ± 3	4 ± 1	15 ± 2	Hydroquinone (3 g)
14	—	—	—	0	28 ± 2	30 ± 3	6 ± 1	18 ± 2	Cumène (4 g)

(*) Non dosés.

(**) Durée 90 mn. Solvant CH₂Cl₂ (160 ml).

TABLEAU III

Rendements en produits selon la composition du réactif (*).

Essai n°	Réactifs	Rendements en %				
		3a récupéré	4a	15a	26a + 29a	33
15	Pb(OAc) ₄ + 0 HF	100 (***)	0	0	0	0
16	Pb(OAc) ₄ + 4 HF	80 ± 5	0	0	9 ± 2	0
17	Pb(OAc) ₄ + 6 HF	0	26 ± 2	33 ± 3	16 ± 3	5 ± 1
18	Pb(OAc) ₄ + 8 HF	0	28 ± 2	30 ± 3	16 ± 2	10 ± 1
4	Pb(OAc) ₄ + 12 HF	0	28 ± 2	31 ± 3	6 ± 1	18 ± 2
19	PbF ₂ (OAc) ₂	85 ± 5	0	0	8 ± 2	0
20	PbF ₂ (OAc) ₂ + 10 HF	0	30 ± 3	30 ± 3	5 ± 1	15 ± 2
21	PbF ₄	100 (***)	0	0	0	0
22	PbF ₄ + 2 AcOH	77 ± 5	0	0	8 ± 1	0
23	PbF ₄ + 17 HF (**)	31 ± 3	2 ± 0,5	0	0	0

(*) Durée 90 mn; solvant: CH₂Cl₂ (160 ml); température: — 52 °C.

(**) On obtient aussi 50 % de 9 et 10 % de 11.

(***) 3a récupéré inchangé.

raison, il a paru intéressant d'employer le réactif de BORNSTEIN et SKARLOS (14) avec le cholestérol. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le tableau III.

On peut noter que PbF₂(OAc)₂ est peu réactif et fournit exclusivement le mélange 26a + 29a (essai n° 19); PbF₂(OAc)₂ peut être remplacé par les mélanges Pb(OAc)₄ + 4HF (essai n° 16) ou PbF₄ + 2AcOH (essai n° 22). En l'absence de HF, aucune réaction ne se produit avec Pb(OAc)₄ (essai n° 15), et PbF₄, qui est insoluble dans le milieu, en l'absence de HF (essai n° 21), ne réagit pas. Avec un grand excès de HF, PbF₄ réagit un peu (peut-être sous forme de PbF₄H₂; cf. PbCl₄²⁻, réf. 43) mais lentement, et l'excès de HF provoque l'apparition des produits d'addition 9 et 11 (essai n° 23).

Si l'on augmente la proportion de HF par rapport à Pb(OAc)₄ (essais 16, 17, 18 et 4) on voit apparaître d'une

part les produits 4a et 15a, d'autre part le produit 33a. Ces produits paraissent provenir de l'intervention d'un réactif que l'on désignera par R et qui n'est pas PbF₂(OAc)₂, mais qui peut se former à partir de PbF₂(OAc)₂ en présence d'un excès de FH (essai n° 20). Ce réactif R transformerait le cholestérol en 4a et 15a et les fluorocholesténols 26a et 29a en 33.

On est donc amené à conclure que l'on a au moins deux réactifs différents dans le mélange de RUFF (11), que l'un d'eux est PbF₂(OAc)₂, que l'autre R a un rapport F/Pb probablement supérieur à 4 (essais 20 et 23), et que ces deux réactifs peuvent être préparés de plusieurs façons différentes. [Ce dernier point avait été vérifié avec le diphenyl-1,1 éthylène par BORNSTEIN et SKARLOS (14) pour PbF₂(OAc)₂.] On peut encore noter que PbF₂(OAc)₂ paraît moins actif que R puisque d'une

part, la sélectivité en **4a** + **15a** est plus élevée que la sélectivité en **26a** + **29a** + **33** (fig. 1), et que d'autre part, à faible conversion du cholestérol, **26a** et **29a** sont presque entièrement transformés en produit **33** (essais n° 2, 3 et 4 du tableau II).

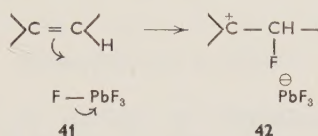
On peut enfin remarquer que les réactions avec le cholestérol ne paraissent pas de nature radicalaire pour deux raisons :

a) Les inhibiteurs de réactions radicalaires paraissent sans action (essais n° 12, 13 et 14 du tableau I);

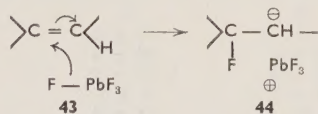
b) Les transpositions observées n'ont pas d'analogues connues en série stéroïde, pour lesquelles un mécanisme radicalaire ait été mis en évidence. En revanche, on peut imaginer aisément des analogues carbocationiques (cf. partie expérimentale; préparation de la cétone **21**).

Discussion.

Comme l'avaient déjà remarqué BORNSTEIN *et al.* (14), le mécanisme cyclique (cf. **7**) proposé par BOWERS *et al.* (13) ne paraît pas pouvoir rendre compte de la formation du produit d'addition simple **4a**, car ce produit est toujours accompagné de produits de transposition (**15a**, **33**), que le mécanisme cyclique ne peut expliquer. La transformation **41** → **42** est bien peu probable :

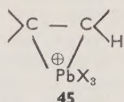


en raison de la polarité de la liaison Pb-F; en outre, elle n'expliquerait pas les transpositions, car le carbocation en C-5 du cholestane est connu pour conduire à de nombreuses transpositions (35), mais ces transpositions sont tout à fait différentes de celles qui sont ici observées. Quant à la transformation **43** → **44**, elle n'explique pas



les transpositions; il paraît en outre bien peu vraisemblable qu'une double liaison nucléophile réagisse avec un réactif nucléophile.

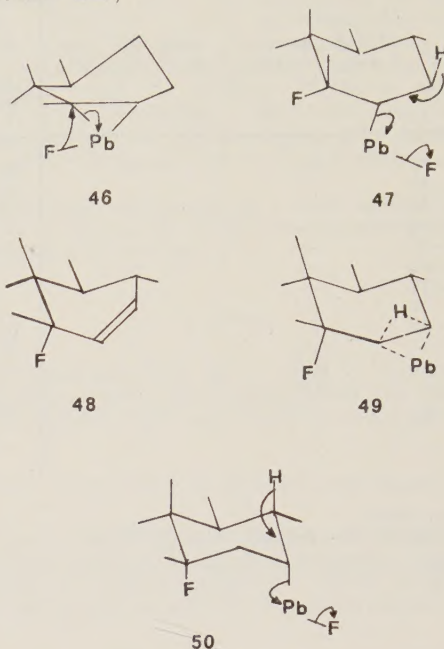
En revanche, l'ion Pb^{4+} a une configuration électronique analogue (d^{10}) à celle de Pt^0 , Au^+ , Hg^{2+} , Tl^{3+} . La formation de complexe oléfine-métal avec ces quatre métaux est bien connue; un complexe plomb-oléfine a même été proposé par TABUSHI et ODA (36) dans le cas de la réaction de $Pb(OAc)_4$ avec l'hexadiène 1-5. On peut donc penser que la première étape de la réaction peut être l'attaque électrophile d'un dérivé du plomb IV pour donner un complexe **45**:



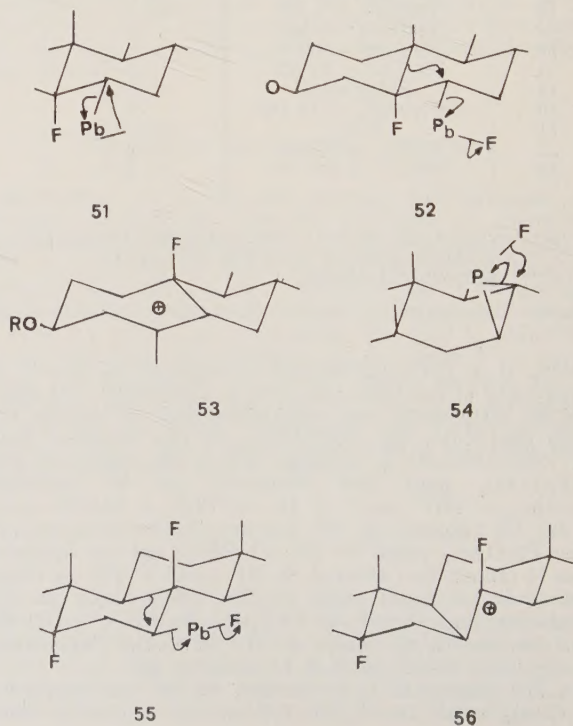
qui peut alors évoluer de différentes manières :

a) avec $PbF_2(OAc)_2$, réactif peu électrophile (les groupes OAc sont peu attracteurs par effet inductif) et coordinativement saturé ($OCOCH_3$ peut jouer le rôle de ligande bidenté), on s'attend à une réaction lente donnant **46** (attaque par la face α plus dégagée), **46** peut évoluer par migration *cis* (37) en donnant un intermédiaire qui peut à son tour évoluer de deux façons: soit selon **47**

en éliminant PbX_2 et X-H pour donner **48**, qui dans le milieu acide s'isomériserait en produits **26a** et **29a**, soit selon **49**, avec migration simultanée de PbX_3 et de H (38) pour donner **50**, qui perdrait à son tour HX et PbX_2 pour donner **26a**;



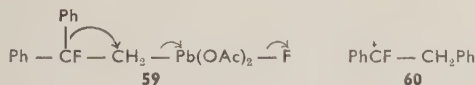
b) avec le réactif R, plus électrophile, on a une réaction plus rapide donnant également un composé de type **46**, qui évolue avec migration *cis* en donnant encore un intermédiaire qui peut à son tour évoluer de deux façons: soit, selon **51** par une nouvelle migration *cis* donnant **4a**, soit selon **52**, par migration de la liaison C-5; C-10 assistant la rupture de la liaison C-6Pb; en carbocation **53**, stabilisé par résonance (39), qui conduit à **15a**.



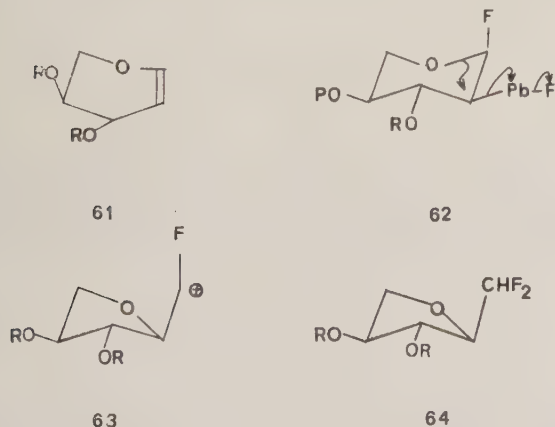
Une attaque par la face β de **26a** du même réactif R conduit au complexe **54**, qui peut évoluer de façon analogue vers **55**, **56** et finalement le produit **33**.



On notera que ce mécanisme permet de rendre compte de la formation du dimère **57**, noté par BORNSTEIN *et al.* (6) dans la réaction du réactif de RUFF sur le diphénylméthylène. En effet, si l'on admet que le composé **58** se forme de façon analogue, il peut évoluer vers **57**, soit par migration *cis*, soit par rupture homolytique des liaisons C-Pb et recombinaison des radicaux carbonés. Comme la formation du dimère **57** ne s'observe (6) qu'à -40°C (et non à 0°C), on retrouve la faible réactivité de $\text{PbF}_2(\text{OAc})_2$ (ou de ses complexes) à basse température, qui permettrait à un complexe tel que **59** de réagir sur une deuxième molécule de diphénylméthylène avant de se transformer. A 0°C , **59** peut se transformer comme indiqué en carbocation **60**, qui est particulièrement stabilisé par résonance. **60** conduit naturellement à **2**.



La présente interprétation permet enfin de rendre compte des résultats observés lors de l'action du réactif de RUFF sur les glucals (40). Ainsi l'obtention de **64** à partir de **61** s'explique-t-elle aisément par les intermédiaires **62** et **63**.



L'intervention d'un dérivé organo-plombique devrait pouvoir être vérifiée. Malheureusement, les essais faits en RMN sur le méthylcyclohexène et le tétraméthyléthylène à basse température, n'ont pas été concluants : dans le cas du méthylcyclohexène, on peut voir un signal vers 1,1 millionième, qui pourrait être l'indice d'un proton porté par un atome de carbone directement lié au métal (41). Toutefois, la présence du méthylcyclohexène et du méthyl fluoro cyclohexane gêne l'observation et l'on ne peut rien conclure de précis.

Conclusion.

L'action du tétraacétate de plomb sur le cholestérol dans l'acide fluorhydrique anhydre est une réaction complexe, dans laquelle au moins deux réactifs interviennent. Le mode d'action de ces deux réactifs peut être interprété par l'intervention de composés organo-plombiques.

Ce travail a été rendu possible grâce à une bourse de la Société Ugine-Kuhlmann que les auteurs tiennent à remercier ici.

Ils remercient également MM. BOURGUIGNON, CANET, EPHRITKINE, GRANGER et RUDLER (Nancy), M^{lle} KREMP et M. WOLFF (Strasbourg), M^{lle} MICHON et M. DUCOM (ENS Paris) et MM. METZGER et VINCENT (Marseille) pour l'aide qu'ils ont bien voulu leur apporter dans la détermination des mesures spectroscopiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La méthode usuelle d'isolement et la présentation des résultats spectroscopiques sont indiquées dans la référence (42). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Conditions « standard » de fluoration.

Afin d'obtenir la plus grande reproductibilité dans les fluorations, les conditions suivantes ont été employées.

A une suspension de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (9,8 g) dans le chlorure de méthylène sec (80 ml), refroidie dans le mélange carboglace-acétone, on ajoute HF (5,5 g). La solution ainsi formée est transportée dans un bain réfrigérant à la température désirée, -52°C dans ce cas, et agitée 15 mn au moyen d'un agitateur mécanique. Pendant ce temps, on refroidit une solution de cholestérol (2,5 g) dans le chlorure de méthylène (60 ml) dans le même bain réfrigérant.

Après les 15 mn d'agitation, on ajoute la solution de cholestérol à la solution de HF + $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, on rince le récipient ayant toute la solution de cholestérol par 2×10 ml de chlorure de méthylène froid et on agite le mélange réactionnel pendant 90 mn, la température étant maintenue à -52°C . Ces conditions correspondent à l'emploi de :

6,5 mmoles de cholestérol,
22 mmoles de tétraacétate de plomb,
270 mmoles de HF (soit 12 moles/atome gramme de Pb^{IV}),
160 ml de chlorure de méthylène
à -52°C pendant 90 mn.

Les paramètres que l'on a fait varier sont :

- la température : en changeant la température du bain réfrigérant,
- le rapport HF/ Pb^{IV} : en diminuant la quantité de HF selon les besoins,
- le rapport Pb^{IV} /cholestérol : le rapport HF/ Pb^{IV} restant constant est égal à 12,
- le temps,
- le dérivé fluoré du plomb^{IV} en employant des dérivés autres que le tétraacétate de plomb.

Pour l'analyse des mélanges de produits ayant servi à l'établissement des tableaux II et III de la partie théorique, on a toujours opéré avec 6,5 mmoles de cholestérol et on a suivi le mode opératoire ci-dessus. Les rendements ont été calculés après chromatographie sur silice, en utilisant toujours la même colonne et en considérant la masse de produit pur isolé. Lorsqu'il y a des fractions de mélange, on a estimé la quantité relative des produits par CCM (cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20) en comparant avec des mélanges de composition connue. Bien que cette estimation soit la source principale d'erreur, on a observé que la répétition de deux expériences identiques conduisait à des rendements qui ne variaient pas au delà des erreurs expérimentales indiquées dans les tableaux II et III.

Après les 90 mn, on ajoute de l'eau (150 ml) et on sort le mélange réactionnel du bain réfrigérant. On ajoute alors, par portions, du NaHCO_3 solide (environ 30 g) en agitant. On filtre alors et lave le précipité minéral avec du chlorure de méthylène (3×100 ml).

Le filtrat est alors extrait de la manière habituelle et le produit brut est chromatographié sur une colonne de silice (170 g) longue et fine.

Le mélange éther de pétrole-éther (7-3) élue dans l'ordre :

- l'alcool difluoré **15a** (760 mg),
- un mélange de **15a** (40 %), **26a** et **29a** (60 mg),
- un mélange de **26a** et **29a** (100 mg),
- un mélange de **26a**, **29a** et **4a** (70 %) (80 mg),
- l'alcool difluoré **4a** (640 mg),
- un mélange de **4a** et **33** (60-40) (120 mg),
- l'alcool trifluoré **33** (400 mg),
- un mélange de divers produits (170 mg).

Difluoro-5 α ,6 α cholestanol-3 β 4a.

F = 144-145 °C; $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 0,145$).
[Litt. (12): F = 144-145 °C; $[\alpha]_D = 20^\circ$.]

Acétate.

Il est préparé par acétylation pyridinique de l'alcool **4a**.
F = 119 °C; $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 0,14$).
[Litt. (12): F = 120-121 °C; $[\alpha]_D = +25^\circ$.]
IR (CHCl₃): bandes à 1 740, 1 235 cm⁻¹.

Difluoro-5 α ,6 α cholestanone-3 5a.

A une solution de l'alcool **4a** (700 mg) dans l'acide acétique (70 ml), on ajoute une solution de CrO₃ (400 mg) dans l'acide acétique (20 ml) additionné de deux gouttes d'eau. On agite 15 mn et on extrait de la manière habituelle.

On purifie la cétone **5a** ainsi obtenue, en traitant par le charbon actif. La recrystallisation dans le mélange éther-méthanol donne la cétone **5a** (400 mg).

F = 175-176 °C; $[\alpha]_D = 18^\circ$ ($c = 0,11$).
[Litt. (12): F = 173-174 °C.]
UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 285$ nm ($\epsilon = 23$).
IR: bande à 1 730 cm⁻¹.

Fluoro-6 α cholestène-4 one-3 6a.

Le passage de la cétone **5a** sur une colonne de silice donne la cétone conjuguée **6a** que l'on recrystallise dans le mélange éther-méthanol.

F = 119-120 °C; $[\alpha]_D = 52^\circ$ ($c = 0,094$).
[Litt. (13): F = 116-118 °C; $[\alpha]_D = +103^\circ$.]
IR: bandes à 1 687 et 1 628 cm⁻¹.
RMN (CDCl₃): 1 H à 5,03 (d de m, J = 46 Hz); 1 H à 6,07 ($\Gamma = 4$ Hz).

Difluoro-5 α ,6 α cholestanol-3 α 8.

A une solution de cétone **5a** (360 mg) dans le THF (18 ml), on ajoute une suspension d'acide borique (1 g) dans le THF (53 ml) puis, par portions, et en agitant, un excès de LiBH₄. La réaction terminée, on ajoute de l'eau acidulée pour détruire l'excès d'hydrure, puis on extrait de la manière habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (32 g). Le mélange éther de pétrole-éther (7-3) élue d'abord la cétone conjuguée **6a** (10 mg) puis l'alcool difluoré **8** (95 mg) et enfin, l'alcool difluoré **4a** (200 mg). L'alcool difluoré **8** est recrystallisé dans un mélange éther-éther de pétrole.

F = 123-124 °C; $[\alpha]_D = 30^\circ$ ($c = 0,32$).

Analyse C₂₇H₄₆OF₂: Calc. %: C 76,36 H 10,87 F 8,94
Tr. : 76,61 10,91 9,00.

Difluoro-5,5 A-homo B-nor (6 β) cholestanol-3 β 15a.

On le recrystallise dans le mélange éther-méthanol.

F = 120-121 °C; $[\alpha]_D = 50^\circ$ ($c = 0,14$):

Analyse C₂₇H₄₆OF₂: Calc. %: C 76,36 H 10,87 F 8,94
Tr. : 76,57 10,85 9,16.

Difluoro-5,5 A-homo B-nor (6 β) cholestanone-3 β 16.

A une solution de l'alcool **15a** (1 g) dans l'acétone (100 ml) refroidie à 0 °C, on ajoute un excès de réactif de Jones (27) et on extrait après 2 mn, de la façon habituelle.

La cétone **16** est recrystallisée dans l'éther.

F = 143-144 °C; $[\alpha]_D = 20^\circ$ ($c = 0,11$).

Analyse C₂₇H₄₄OF₂: Calc. %: C 76,71 H 10,44 F 8,99
Tr. : 76,41 10,50 9,09.

UV (hexane): $\lambda_{\max} = 287$ nm ($\epsilon = 18$).

IR: bande à 1 723 cm⁻¹.

RMN ¹⁹F: 1 F à 106,5 (d de d de t, J = 245,20, 5 et 5); 1 F à 121 (d de t, J = 245,25 et 25).

DC ($c = 0,115$): 0 (355); — 0,29 (311); — 0,53 (302); — 0,64 (293) (maximum, $\Gamma = 37,5$); — 0,60 (288); 0 (257) (fin de courbe).

Fluoro-5 A-homo B-nor (6 β) cholestène-4 one-3 17a.

A une solution de la cétone **16** (20 mg) dans le méthanol (5 ml), on ajoute de l'acétate de sodium (100 mg). On chauffe à reflux 10 mn et on extrait de la manière habituelle. Le corps obtenu n'a pas été recrystallisé car il s'isomérise facilement en cétone **18**. Sa pureté a toutefois été vérifiée par CCM.

F = 74-75 °C; $[\alpha]_D = 15^\circ$ ($c = 0,23$).

Analyse C₂₇H₄₃OF: Calc. %: C 80,54 H 10,76 F 4,71
Tr. : 80,49 10,64 4,48.

UV (hexane): $\lambda_{\max} = 224$ nm ($\epsilon = 10 000$).

IR: bandes à 1 670, 1 655 cm⁻¹.

RMN ¹⁹F: 1 F à 66,5 (d de d, J = 25 et 16).

RMN: 1 H à 5,6 (d, J = 25).

Fluoro-5 A-homo B-nor cholestène-5 one-3 18.

Par chromatographie sur silice, la cétone **17a** s'isomérise très facilement en cétone non conjuguée **18**, qui est élue par le mélange éther de pétrole-éther (9-1) et est recrystallisée dans l'hexane.

F = 144-145 °C; $[\alpha]_D = 70^\circ$ ($c = 0,115$).

Analyse C₂₇H₄₃OF: Calc. %: C 80,54 H 10,76 F 4,71
Tr. : 80,44 10,87 4,71.

UV (hexane): $\lambda_{\max} = 297$ nm ($\epsilon = 52$).

IR: bandes à 1 720 et 1 710 cm⁻¹.

DC ($c = 0,142$): 0 (380); + 0,1 (330); + 1,30 (315); + 2,27 (305); + 2,40 (296) (maximum, $\Gamma = 39,5$); + 1,38 (280); + 0 (252) fin de courbe.

*A-homo B-nor (6 β) cholestanone-3 19b.**1. A partir de la cétone 17a.*

A une solution de Li (800 mg) dans l'ammoniac liquide (60 ml), on ajoute une solution de cétone conjuguée **17a** (400 mg) dans l'éther anhydre (30 ml). On agite 5 mn à — 60 °C, puis on détruit l'excès de Li par NH₄Cl. On laisse réchauffer la nuit et on extrait de la façon habituelle. On isole par chromatographie la cétone **19b** et un mélange d'alcools que l'on oxyde par la méthode de Jones (27) en **19b** que l'on recrystallise dans le méthanol.

F = 108-111 °C; $[\alpha]_D = 16^\circ$ ($c = 0,20$).

Analyse C₂₇H₄₆O: Calc. %: C 83,87 H 11,99
Tr. : 84,02 12,00.

UV (hexane): $\lambda_{\max} = 285$ nm ($\epsilon = 48$).

IR: bande à 1 707 cm⁻¹.

DC ($c = 0,47$): 0 (355); + 0,015 (320) (maximum, $\Gamma = 13$); 0 (316); — 0,11 (291) (minimum, $\Gamma = 35$); 0 (258) fin de courbe.

*2. A partir de la cétone 23.**B-nor (5 β) cholestanone-3 23.*

Elle est obtenue par oxydation selon Jones (27) de l'alcool **22** préparé selon (26) et recrystallisée dans le mélange éther-méthanol.

F = 74-75 °C; $[\alpha]_D = 15,8^\circ$ ($c = 1,38$).

[Litt. (28a): F = 69-70 °C; $[\alpha]_D = +18^\circ$; (28b): F = 77 °C;

$[\alpha]_D = +16^\circ$.]

IR: bande à 1 720 cm⁻¹.

DC ($c = 0,67$): 0 (340); — 0,61 (317); — 1,14 (305); — 1,32 (297)

(maximum, $\Gamma = 36$); — 1,17 (290); 0 (250) fin de courbe.

Homologation de la cétone 23.

A une solution agitée à 0 °C de la cétone **23** (540 mg) dans l'éthanol (40 ml), on ajoute KCN (7,59 g) puis, goutte à goutte, de l'acide acétique (7,5 ml). Après on extrait et obtient le mélange des cyanhydrines **24a** (480 mg) qui est réduit par LiAlH₄ en excès, après dissolution dans l'éther. On a alors un mélange des amino

alcools **24b** et de l'alcool **22**, correspondant à la réduction de la cétone **23**, que l'on extrait.

A une solution du mélange ci-dessus (300 mg) dans l'acide acétique (20 ml) et l'eau (60 ml), on ajoute, sous agitation, et à 0 °C, une solution aqueuse de nitrite de sodium (1,4 g). On agite 5 h à 0 °C et on extrait de la façon habituelle. Le mélange est alors chromatographié deux fois sur silice. Le mélange éther de pétrole-éther (94-6) élué dans l'ordre :

la *A-homo B-nor* (6 β) *cholestanone-4* **25** (60 mg).
F = 81-82 °C; $[\alpha]_D = 6,5^\circ$ ($c = 0,15$).

Analyse $C_{27}H_{46}O$: Calc. %: C 83,87 H 11,99
Tr. : 83,66 11,90.

IR: bande à 1 705 cm^{-1} .

DC ($c = 0,24$): 0 (350); — 1,54 (298) (minimum, $\Gamma = 37$); 0 (250) fin de courbe.

Spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 386$;

puis la *A-homo B-nor* (6 β) *cholestanone-3* **19b** (20 mg).

Identifiée au produit obtenu à partir de **15a** par son point de fusion, F = 106-107 °C, son point de fusion de mélange, F = 107-108 °C et son spectre IR.

A-homo B-nor (6 β) *cholestane* **20b**.

a) A partir du mélange des cétones **19b** et **25**.

Un mélange de **19b** et **25** (50 mg) est chauffé à reflux avec de la potasse (500 mg) et de l'hydrate d'hydrazine (1 ml) dans le diéthylène glycol (10 ml) pendant 3 h.

On distille ensuite jusqu'à ce que la température atteigne 210 °C. Ensuite on chauffe à reflux 8 h à 210°. Après extraction de la manière habituelle, on recristallise l'hydrocarbure **20b** obtenu dans le méthanol.

F = 67-68 °C; $[\alpha]_D = +24^\circ$ ($c = 0,20$).
[Litt. (24): F = 70-71 °C; $[\alpha]_D = +24^\circ$.]

b) A partir de la cétone **19b** obtenue à partir de **15a**.

On opère comme ci-dessus et on obtient l'hydrocarbure **20b**.
F = 64-66 °C; en mélange F = 65-66 °C; $[\alpha]_D = 22^\circ$ ($c = 0,18$).

Analyse $C_{27}H_{48}$: Calc. %: C 87,02 H 12,98
Tr. : 86,85 13,07.

c) A partir de la cétone **20a**.

On opère comme ci-dessus et on obtient l'hydrocarbure **20b**.

F = 67-68 °C; $[\alpha]_D = 23^\circ$ ($c = 0,18$).

Les hydrocarbures provenant de ces différentes cétones ont mêmes spectres IR et mêmes spectres de RMN.

Synthèse de l'alcool **15a** à partir de l'acétate de cholestéryle.

Acétoxy-3 β tosyloxy-6 α *cholestanol-5a*.

A une solution d'acétate de cholestéryle (1,32 g) dans l'éther anhydre (30 ml), on ajoute une solution de OsO_4 (800 mg) dans de l'éther (120 ml) avec de la pyridine (1 ml). On agite 10 j, puis on évapore l'éther et on ajoute une solution de potasse 0,1 N (80 ml) et du mannitol (3,6 g). On agite 24 h, puis on extrait de la manière habituelle en lavant la phase organique par une solution saturée de $NaHSO_4$.

Le brut de la réaction est alors traité par du chlorure de tosyloxy (2 g) dans la pyridine (50 ml) pendant 72 h. Après extraction de la manière habituelle, on isole le tosylate par recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol.

F instantané = 183 °C (Koffler); F déc. = 130 °C (microscope); $[\alpha]_D = 10^\circ$ ($c = 1,26$).

Analyse $C_{36}H_{56}SO_6$: Calc. %: C 70,10 H 9,15
Tr. : 69,92 9,10.

IR: bandes à 1 740, 1 190 et 1 180 cm^{-1} .

Acétoxy-3 β *A-homo B-nor* (6 β) *cholestanone-5* **21**.

A une solution du tosylate précédent (120 mg) dans le diméthyl formamide aqueux (15 ml), on ajoute $CaCO_3$ (220 mg) et on chauffe à reflux 1 h. Après extraction de la manière habituelle, on recristallise dans le méthanol et on obtient la cétone **21**.
F = 134-135 °C; $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 0,12$).

Analyse $C_{29}H_{48}O_3$: Calc. %: C 78,32 H 10,88
Tr. : 78,06 10,96.

IR: bandes à 1 707 et 1 740 cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3$): 1 H à 4,70 ($\Gamma = 24$ Hz).

DC ($c = 0,12$): 0 (340); 0,05 (330); 1,09 (315); 2,02 (302); 2,18 (297) (maximum, $\Gamma = 38,5$); 1,96 (290); 0,28 (260) fin de courbe.

Dans une bombe de Monel, on met une solution de la cétone **21** (50 mg) dans le chlorure de méthylène (6 ml) et on ajoute de l'eau (0,03 ml).

On condense ensuite dans ce récipient, refroidi dans l'air liquide, du SF_6 (2,5 g) et on agite la bombe fermée 24 h à la température ambiante.

Après avoir éliminé les gaz contenus dans la bombe en les faisant passer à travers une solution de soude à 30 % refroidie à 0°, on neutralise la solution contenue dans la bombe par $NaHCO_3$ solide puis on extrait de la façon habituelle.

Le produit **15b** de la réaction est purifié par CCM préparative et on obtient après hydrolyse le difluoroalcool **15a** (6 mg) identifié au produit obtenu à partir du cholestérol par son R_F en CCM, son point de fusion, F = 117-120 °C et son point de fusion de mélange, F = 120-121 °C.

Fluoro-5 α *cholestène-7 ol-3 β* **26a**.

La séparation de **26a** et de **29a** est effectuée par CCM préparative.

F = 103-104 °C; $[\alpha]_D = +27^\circ$ ($c = 0,08$).

Acétate **26b**.

On traite l'alcool **26a** par de l'anhydride acétique dans la pyridine et on recristallise dans le méthanol.

F = 168-169 °C; $[\alpha]_D = 25^\circ$ ($c = 0,14$).

Analyse $C_{29}H_{47}O_2F$: Calc. %: C 77,97 H 10,60 F 4,47
Tr. : 77,63 10,56 4,38.

IR: bandes à 1 741 et 1 235 cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3$): 3 H à 0,56; 3 H à 0,94; 2 H à 4,99 ($\Gamma = 9$ Hz).

Spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 446$.

Fluoro-5 α *cholestène-7 one-3* **27**.

Préparé par oxydation de JONES (27) sur une solution d'alcool **26a** (100 mg) dans l'acétone (50 ml) à 0°. Après extraction, on recristallise dans le méthanol.

F = 173-175 °C.

IR: bande à 1 730 cm^{-1} .

Cette cétone est directement traitée par la potasse dans le diéthylène glycol (2 h à reflux) et conduit à la *cholestadiène-4,6 one-3* **28** que l'on caractérise par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone. F = 228 °C point de fusion de mélange, F = 229° avec un échantillon authentique préparé selon (30).

[Litt. (30): F = 227-228 °C.].

Fluoro-5 α *cholestène-8(14) ol-3 β* **29a**.

On le recristallise dans le méthanol.

F = 121-122 °C; $[\alpha]_D = 20^\circ$ ($c = 0,225$).

Analyse $C_{27}H_{45}OF$: Calc. %: C 80,14 H 11,21 F 4,5
Tr. : 79,67 11,04 5,34.

Spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 404$.

Cholestadiène-4,8(14) *one-3* **31**.

On oxyde l'alcool **29a** (80 mg) dans l'acétone (30 ml) par un excès de réactif de JONES (27). Après extraction de la manière habituelle, le produit brut est traité par l'acétate de sodium (500 mg) dans le méthanol (50 ml) à reflux 1 h, ce qui donne la cétone **31**.

Sous forme d'une huile.

IR: bandes à 1 680 et 1 620 cm^{-1} .

RMN ($CDCl_3$): 1 H à 5,66 ($\Gamma = 3$ Hz).

Coupure de l'acétate **29b** par RuO_4 .

On acétyle l'alcool **29a** (40 mg) par le mélange anhydride acétique-pyridine. L'acétate **29b** ainsi obtenu, est traité par une solution de RuO_4 dans CCl_4 , préparée à partir de RuO_2 (150 mg), pendant 12 h à la température ambiante. On détruit alors l'excès de RuO_4 par du méthanol, on filtre et par évaporation, on obtient un produit qui présente, en infrarouge, des bandes à 1 745, 1 735 et 1 715 cm^{-1} ce qui correspond à la structure **32**.

Trifluoro-5 α ,8,8 B-nor C-homo (7 α) cholestanol-3 β **33**.

On le recristallise dans l'éther de pétrole.
F = 130-131 °C; $[\alpha]_D = 40^\circ$ ($c = 0,109$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OF}_3$, 1/2 H_2O :

Calc. %:	C 71,80	H 10,28	F 12,62
Tr. :	71,85	10,29	11,76.

Spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 442$.

Trifluoro-5 α ,8,8 B-nor C-homo (7 α) cholestanone-3 **34**.

A une solution de l'alcool **33** (300 mg) dans de l'acétone (100 ml) on ajoute un excès de réactif de JONES (27) en maintenant la température à 0 °C. Après 2 mn, on ajoute de l'eau et on extrait de la façon habituelle.

Par recristallisation dans le mélange éther-méthanol, on obtient la cétone **34**.

F = 160-161 °C; $[\alpha]_D = 48^\circ$ ($c = 0,20$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{OF}_3$: Calc. %: C 73,60 H 9,77 F 12,95
Tr. : 73,50 10,16 12,60.

IR: bande à 1 727 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,725 (d, J = 5,5).

DC ($c = 0,16$): 0 (330); 0,03 (320); 0,16 (310); 0,33 (300); 0,38 (288) (maximum, $\Gamma = 38$); 0,33 (280); 0,15 (265) fin de courbe.

Trifluoro-5 α ,8,8 B-nor C-homo (7 α) cholestanol-3 α **36**.

A une solution de la cétone **34** (200 mg) dans le THF (10 ml), on ajoute une suspension d'acide borique (0,5 g) dans le THF (25 ml) puis, par portions, un excès de LiBH_4 . La réaction terminée, on détruit l'excès d'hydruure par de l'eau acidulée par HCl et on extrait de la manière habituelle. Le brut de la réaction est chromatographié sur SiO_4 (30 g).

Le mélange éther de pétrole-éther (75-25) élue:

L'alcool **36** (70 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol:
F = 90-91 °C; $[\alpha]_D = 42^\circ$ ($c = 0,33$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OF}_3$, 1/2 H_2O :

Calc. %:	C 71,80	H 10,28	F 12,62
Tr. :	72,00	9,96	13,35.

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,725 (d, J = 5,5).

L'alcool **33** (120 mg), identifié par comparaison avec un échantillon authentique.

Difluoro-8,8 B-nor C-homo (7 α) cholestène-4 one-3 **35**.

A une solution de la cétone **34** (500 mg) dans le méthanol (50 ml), on ajoute de l'acétate de sodium (1,5 g) et on chauffe à reflux 2 h. Après extraction, on recristallise le produit obtenu dans l'hexane.

F = 111-112 °C; $[\alpha]_D = 92^\circ$ ($c = 0,12$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{OF}_2$: Calc. %: C 77,10 H 10,08 F 9,05
Tr. : 76,77 10,35 9,27.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$ ($\epsilon = 10\,000$).

IR: bandes à 1 685 et 1 625 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,725 (d, J = 5,5); 1 H à 5,75 (s, $\Gamma = 3$).

RMN ^1F (CDCl_3): 1 F à 118,7 (d, J = 247); 1 F à 148 (d de t, J = 247, 31 et 31).

On prépare une solution de RuO_4 dans CCl_4 , à partir de RuO_2 (300 mg), et on oxyde la cétone **35** (100 mg) dans CCl_4 (30 ml); après une nuit, on filtre, on évapore le solvant organique et on sépare le produit par CCM préparative. On obtient un composé qui présente en infrarouge des bandes à 1 760, 1 745 et 1 715 cm^{-1} , ce qui correspond à **40**.

Difluoro-8,8 B-nor C-homo (7 α) cholestanone-3 **39**.

a) A une solution de lithium (600 mg) dans l'ammoniac liquide (50 ml), refroidie à -60° , on ajoute une solution de cétone **35** (240 mg) dans l'éther anhydre (20 ml). Après 5 mn d'agitation, on ajoute NH_4Cl pour détruire l'excès de lithium. On laisse réchauffer une nuit et on extrait de la manière habituelle. La chromatographie sur silice (35 g) permet de séparer:

— La cétone **39** (108 mg) que l'on recristallise dans l'hexane:
F = 104-106 °C; $[\alpha]_D = 52^\circ$ ($c = 0,22$).

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{OF}_2$: Calc. %: C 76,73 H 10,49 F 8,99
Tr. : 76,67 10,61 8,61.

UV (dioxanne): $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17$).

IR: bande à 1 720 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 3 H à 0,72 (d, J = 5,5).

DC ($c = 0,13$): 0 (330); 0,37 (310); 0,57 (297); 0,62 (294) (maximum, $\Gamma = 37,5$); 0,1 (255) fin de courbe.

— La cétone conjuguée **35** (11 mg).

— Un alcool qui par oxydation donne **39** (90 mg).

b) A une solution de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2 g) et de HF (1,2 g) dans le chlorure de méthylène sec (20 ml), à -52°C , on ajoute une solution de l'alcool **37** (100 mg) dans le chlorure de méthylène (20 ml) préalablement refroidie à -52° . On agit 1,5 h à -52° et, après addition d'eau et neutralisation, on extrait de la manière habituelle. Le produit brut **38** de la réaction est oxydé selon JONES (27) et le produit de cette oxydation, purifié par CCM préparative On obtient la cétone **39**, identifiée par son point de fusion, $F = 100-102^\circ$, son point de fusion de mélange, $F = 102-103^\circ$, et son R_F en CCM.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. P. BERTHELOT, J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1971, p. 1896.
- (2) H. MOISSAN, *Ann. Chim.*, 1891, **24**, 224.
- (3) W. BOCKEMULLER, *Ann. Chem.*, 1933, **506**, 20.
- (4) R. F. MERRITT et F. A. JOHNSON, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1859; — R. F. MERRITT, *Ibid.*, 1966, **31**, 3871; — R. F. MERRITT et T. E. STEVENS, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 1822.
- (5) W. BOCKEMULLER, *Ber.*, 1931, **64**, 522; — W. CARPENTER, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 2688.
- (6) J. BORNSTEIN, M. R. BORDEN, F. NUNES et H. I. TARLIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 1609.
- (7) E. T. MCBEE, H. B. HASS, G. M. ROTHROCK, J. S. NEWCOMER, W. V. CUPP, D. WELCH et C. I. GOCHENOUR, *Ind. Engng. Chem.*, 1947, **39**, 384; — R. D. FOWLER, W. B. BUDFORD, J. M. HAMILTON, R. SWEET, C. E. WEBER, J. S. KASPER et I. LITANT, *Ibid.*, 1947, **39**, 292.
- (8) R. D. FOWLER, H. C. ANDERSON, J. M. HAMILTON, I. LITANT, W. B. BUDFORD, A. SPADETTI et S. B. BITTERLICH, *Ind. Engng. Chem.*, 1947, **39**, 343.
- (9) A. L. HENNE et T. P. WALKERS, *J. amer. chem. Soc.*, 1945, **67**, 1639; 1946, **68**, 4766; — E. R. BISSELL, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 1591.
- (10) O. DIMROTH et W. BOCKEMULLER, *Ber.*, 1931, **64**, 516.
- (11) O. RUFF, *Z. anorg. allg. Chem.*, 1916, **98**, 27.
- (12) C. S. BARNES et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1962.
- (13) A. BOWERS, P. G. HOLTON, E. DENOT, M. C. LOZA et R. URQUIZA, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1050.
- (14) J. BORNSTEIN et N. SKARLOS, *J. amer. chem. Soc.*, 1968, **90**, 5044.
- (15) A. BOWERS et H. J. RINGOLD, *Tetrahedron*, 1958, **3**, 14.
- (16) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 396.
- (17) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1884.
- (18) R. ABRAHAM, L. CAVALLI et K. G. R. PACHLER, *Molec. Phys.*, 1966, **11**, 471.
- (19) J. A. MARTIN, *Thèse*, Orsay, 1967, p. 73.

- (20) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1649.
- (21) J. A. BOSWELL, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 991.
- (22) C. N. BANWELL et N. SHEPPARD, *Proc. Roy. Soc.*, 1961, **A 263**, 136; — E. ELKIK, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 137.
- (23) W. S. JOHNSON, M. NEEMAN, S. P. BIRKELAND et N. A. FEDORUK, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 989; — E. MULLER, B. ZEEH, R. HEISCHKEIL, H. FRICKE et H. SUHR, *Ann. Chem.*, 1963, **662**, 38.
- (24) M. NUSSIM et Y. MAZUR, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 5337.
- (25) J. TADANIER et W. COLE, *J. org. Chem.*, 1961 **26**, 2436; — D. G. MARTIN et F. KAGAN, *Ibid*, 1962, **27**, 3164.
- (26) G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 2908.
- (27) K. BOWDEN, I. M. HEILBRONN, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.
- (28) a) J. JOSKA, J. FAJKOS et F. SORM, *Coll. czech. chem. Com.*, 1966, **31**, 298; — b) W. G. DAUBEN, G. A. BOSWELL, G. H. BEREZIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 6082.
- (29) R. F. ZURCHER, *Helv. chim. Acta*, 1961, **44**, 1380; 1963, **46**, 2054.
- (30) B. ELLIS et V. PETROW, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1179.
- (31) G. SNATZKE et H. W. FEHLHABER, *Ann. Chem.*, 1963, **663**, 123.
- (32) E. J. COREY et R. A. SNEEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 6269.
- (33) K. L. WILLIAMSON, Y. L. HSU, F. H. HALL et S. SWAGER, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 5678; — K. L. WILLIAMSON, M. S. COULTER, Y. L. SHU, F. H. HALL et S. SWAGER, *Ibid*, 1968, **90**, 6717.
- (34) A. D. CROSS et P. W. LANDIS, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 4005; — A. D. CROSS, *Ibidem*, 1964, **86**, 4011.
- (35) P. BOURGUIGNON, J. C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, *Bull. Soc. chim.*, 1971, p. 269.
- (36) I. TABUSHI et R. ODA, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 2487.
- (37) J. LEVISALLES, *Chim. Ind. Génie Chim.*, 1970, **103**, 525.
- (38) D. H. R. BARTON et W. J. ROSENFELDER, *J. chem. Soc.*, 1951, p. 1048.
- (39) D. T. CLARKE et D. M. J. LILLEY, *Chem. Com.*, 1970, p. 1042.
- (40) P. W. KENT, J. E. BARNETT et K. R. WOOD, *Tetrahedron*, 1966, suppl. n° 7, p. 69.
- (41) F. G. A. STONE et R. WEST, *Advances in Organometallic Chemistry*, Academic Press, N. Y., 1968, **3**, 1.
- (42) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.
- (43) M. MORI, *Bull. chem. Soc. Japan*, 1951, **24**, 285.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 2^e trimestre 1971
Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

